Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität
GIESSEN
Direktor Prof. Dr. F. Hildebrandt.

STANFORD UNIVERSITY
JUL
25
1939
LIBRARY

Tierexperimenteller Vergleich

zwischen

Dilaudid-Durant und Dilaudid in wäßriger Lösung.

Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Medizinischen Fakultät
der
Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen
vorgelegt von

Helmut Strack
aus Siegen i. W.

Gießen, 1938
Druck: Vorländer, Siegen.

Dekan: Prof. Dr. Seiser.
Referent: Prof. Dr. Hildebrandt.

Tag der Genehmigung durch den
Prüfungsausschuß: 24. 2. 1938.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Disposition.

I. Einleitung.

II. Nachweis der Durantwirkung.

1. Die Herabsetzung der Atmung an Kaninchen.
   a) Normalatmung — Hungeratmung.
   b) Die Wirkung des Dilaudid in intravenösen Gaben.
   c) Vergleiche von Dilaudid-Durant und Dilaudid in wäßriger Lösung.
2. Schmerzempfindung bei Meerschweinchen nach Gaben von Dilaudid-Durant und Dilaudid in wäßriger Lösung.
3. Toxicität des Dilaudid-Durant und Dilaudid in wäßriger Lösung bei der weißen Maus.
4. Toxicität des Dicodid-Durants im Vergleich zur wäßrigen Lösung.

III. Erörterung.

IV. Zusammenfassung.

I. Einleitung.

Im Jahre 1936 wurde von Klein und Große aus dem Biolabor Oppau der I. G. Farbenindustrie eine Arbeit über: „Theoretische und praktische Ergebnisse mit parenteralen Depots" veröffentlicht. In dieser Schrift wurden Angaben über ein neues Verfahren langwirkender Depots gemacht, die in der Lage sein sollen, der parenteralen Applikation von Medikamenten über Tage hinaus Wirksamkeit zu verleihen. Morphin soll im Mittel 2—3 Tage, aber zum Teil auch 5—6 Tage wirken. Diese neue Methode der Depotbehandlung wurde von ihren Erfindern als Durantverfahren bezeichnet.

Das Durantverfahren lenkt den Blick auf andere bereits in der Medizin seit Jahren bekannte Depots. Das klassische Beispiel hierfür ist das Kampferdepot. Die Lösung des Kampfers in Öl hat, parenteral injiziert, die Eigenschaft, verhältnismäßig langsam resorbiert zu werden und dadurch wieder bedingt, in hoher Konzentration noch nicht toxisch wirksam zu sein. Die Ursache liegt in der Löslichkeit des Kampfers begründet, die in Öl mehr als 150mal größer ist als in Wasser. Nur durch den Umstand, daß die Konzentration des Kampfers in der Gewebsflüssigkeit im Verhältnis zum Depot immer außerordentlich klein ist, ist es bedingt, daß die Kampfermoleküle die ölige Phase gegen die wäßrige vertauschen.

Andere Heilmittel, z. B. Morphium in Öl gelöst — anstatt in H_2O — dann parenteral injiziert, sollen, nach den Angaben von Klein, keine verzögernde Abgabe des wirksamen Stoffes zeigen, weil die Löslichkeit in Wasser größer ist als in Öl. Auch Suspensionen von wäßrig gelösten Heilmitteln in Öl zeigen kein anderes Verhalten, vielleicht im Gegenteil eine noch schnellere Resorption, weil eine noch so stabile Wasser - Öl - Emulsion und Suspension durch die Dehydrationskräfte und Elektrolyte der Gewebsflüssigkeit zerstört wird.

Gegen diese Kräfte sollte das Durantverfahren indifferent sein. Durant ist zwar eine Emulsion aus dem in Wasser gelösten Heilmittel einerseits und einem Gemisch von Ölen, Fetten, Lipoiden, Phosphatiden anderseits. Diese Emulsion allein soll noch nicht die gewünschten Eigenschaften haben, weil ihr noch Stoffe fehlen, die als Regulatoren und Emulgatoren bezeichnet werden. Klein und Große sagen darüber: „Der wichtigste Faktor im Durantsystem ist

der Regulator, der einmal die Stabilität des Durants im lebenden Zellkomplex sichert, zum anderen aber die Schnelligkeit und das Tempo der Abgabe des dem Kolloidsystem einverleibten Medikaments meistert." Diese Emulgatoren, im wesentlichen lecithinartige Körper, sollen an der Zellmembran wirksam sein und den Stoffaustausch der Zelle regulieren. Durch Konzentrationserhöhung dieser Regulatoren soll es sogar möglich sein, die in Durantform parenteral applicierten Heilmittel im Organismus zu sperren, d. h. eine Resorption zu verhindern.

Wenn man die Regulatoren wirklich so willkürlich bestimmen kann, wie dieses nach der Arbeit von Klein und Große der Fall sein soll, dann wäre damit nicht nur ein wissenschaftlicher Fortschritt gesichert, sondern weit darüber hinaus ein Fortschritt auf dem Gebiete der Therapie. Ein Diabetiker brauchte nur eine einmalige Gabe von Insulin pro Woche, während man sonst in dem gleichen Fall dem Patienten 3—6 Insulingaben pro Tag geben müßte. Daneben hätte man noch bei Verwendung von Durantpräparaten den Vorteil des ziemlich gleichmäßigen Insulinspiegels im Blute an Stelle der 6 Insulinstöße pro Tag. Ferner könnte man mit Morphin-Durant einen Menschen nach einer Operation völlig schmerzfrei machen, da die Wirkungsdauer des Präparates sich im Mittel auf 2—3 Tage erstrecken, vielfach aber 5—6 Tage anhalten soll. Die gleichen, günstigen Ergebnisse der Depotwirkung sollen mit anderen, dem Morphin verwandten Alkaloidduranten, wie z. B. Dilaudid, Eukodal, Pantopon usw., erzielt worden sein. Es soll die Möglichkeit bestehen, die 5—10fache Menge einer sonst in wäßriger Lösung tödlichen Dosis noch zu verabfolgen, ohne daß dadurch toxische Erscheinungen auftreten.

Da es aber keineswegs unwesentlich sein kann, ob man so hohe Dosen eines sehr stark toxisch wirkenden Alkaloids gefahrlos verabfolgen kann, so wurde der Versuch gemacht, die von Klein und Große aufgestellten Behauptungen im Tierexperiment an Dilaudid-Durant nachzuweisen.

II. Nachweis der Durantwirkung.

Als Kriterium für die Untersuchungen wurden die folgenden pharmakologischen Eigenschaften des Dilaudids gewählt:

1. die Herabsetzung der Atmung,
2. die Dämpfung bzw. Aufhebung der Schmerzempfindung, und
3. die Toxicität.

1. Die Herabsetzung der Atmung an Kaninchen.

Bezüglich der Herabsetzung des Atemvolumens haben Charles I. Wright und Fleming A. Barbour gezeigt[1]), daß kleine Gaben bis zu 1 mgr/kg Dilaudid die Atmung an Kaninchen bis auf ca. 50% der Normalatmung herabzusetzen vermögen. Die Atmungsdepression ist in diesem Bereich nahezu proportional der Dosis des verabfolgten Dilaudids. Man ist aber nicht imstande, die Atmung tiefer als auf 40% der Normalatmung zu dämpfen, wenn man auch die Dosis steigert. Die Tiere zeigen dann zunächst keine weitere Beeinträchtigung der Atmung, bis bei einer weit höheren Dosis der Cheyne-Stokes'sche Atemtypus und schließlich der Exitus eintritt. Versuche, die in dieser Richtung unternommen wurden, bestätigen die Versuchsergebnisse der Amerikaner. Doch muß bei diesen Angaben berücksichtigt werden, daß große individuelle Schwankungen bestehen.

Das Dilaudid-Durant wurde den Tieren mittels der von Klein und Große angegebenen Spritze verabfolgt. Da die Durant-Masse in den zu Versand kommenden Röhrchen durch Gummipfröpfe abgeschlossen wird, so ist, da der Gummi elastisch-kompressibel ist, ein genügend genaues Ablesen der injizierten Menge nicht möglich. Die Fehlerquelle wurde bei den Tierversuchen um so größer, weil es sich hier um relativ geringe Mengen handelte, die in der Größenordnung von etwa 28—280 mgr Durant-Masse lagen. Um nun in jedem einzelnen Fall die injizierte Menge einwandfrei zu erhalten, wurde die Waage zur Hilfe herangezogen. Die Bestimmung des spez. Gewichtes von Dilaudid-Durant ergab den Wert 0,924, d. h. 1 ccm der Dilaudid-Durant-Masse wiegt 924 mgr. Da nun nach Angabe der Hersteller 1 ccm Durant-Masse 30 mgr Dilaudid enthalten soll so ist 1 mgr Dilaudid aequivalent einer Durant-Masse von 30.8 mgr. Bei jedem Versuch — sowohl bei den Atmungs-

[1]) Siehe Literaturangabe Nr. 6.

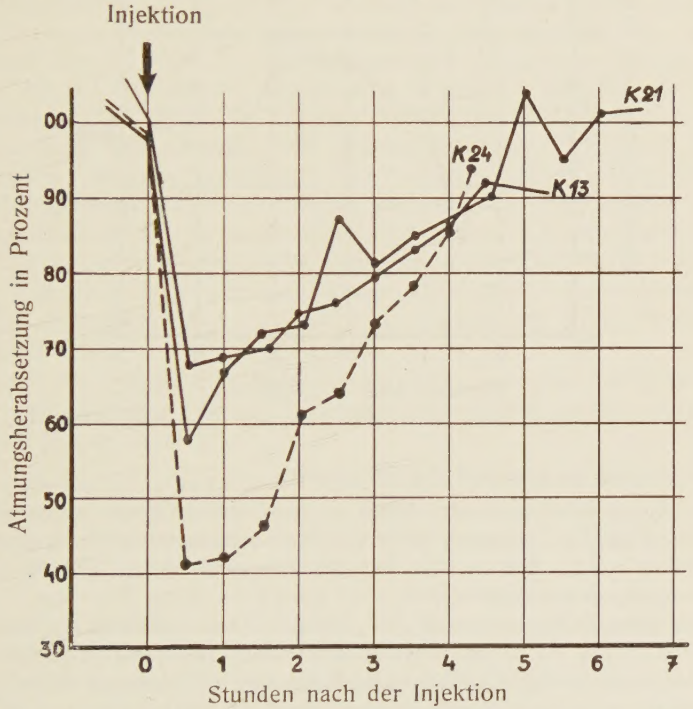
versuchen an Kaninchen, als auch bei den noch zu schildernden Schmerzherabsetzungsversuchen an Meerschweinchen und bei den Toxicitätsbestimmungen an der weißen Maus — wurde die Spritze vor und nach jeder Injektion gewogen. Die Differenz ergab die verabfolgte Durant-Masse, die den 30,8. Teil an Dilaudid enthielt. Es ist daher verständlich, daß die Dosen der Injektionen nicht untereinander gleich waren. Vor der Verabfolgung war nur ein ungefähres Abschätzen möglich, die genau verabreichte Menge wurde erst nach der Injektion bekannt.

Die Depotbehandlung mit Dilaudid-Durant wurde ausnahmslos mit der intramuskulären Injektion durchgeführt, — im Gegensatz zu Klein und Große, die die subcutane Injektion anwandten —, aus der Erkenntnis heraus, daß diese die allein mögliche Art der Verabreichung beim Menschen ist. Sagen doch die Forscher selbst: „Die Verträglichkeit war bei der intramuskulären (intraglutäalen) Injektion stets gut . . . Nur bei der subcutanen Applikation kann es zur Abkapselung der Durantplombe kommen und damit zu einem völligen Versagen der Wirkung oder infiltrativen Erscheinungen, weshalb die subcutane Injektion nicht angebracht ist."

Die Atemprüfung wurde mit Hilfe der nach Rein-Göttingen angegebenen Apparatur vorgenommen[2]). Die Kaninchen wurden in einem Kasten ruhig gesetzt und mit einer gut schließenden Atemmaske versehen, die zwei Ventile hatte, eines, das der Atmungsluft den Zutritt zum Tiere gestattete, das andere, das die verbrauchte Luft entweichen ließ. Die Einatmungsluft wurde einem durch Wasser luftdicht verschlossenen 5 Liter fassenden Kasten (Kroghscher Apparat) entnommen, der nach jeder Minute elektrisch geöffnet und automatisch gefüllt wurde. Der Luftkasten stand nach Art eines Schwimmers bei gefülltem Zustande hoch, bei leerem tief. Die Bewegungen des Schwimmers wurden auf ein Kymographion übertragen, und die in der Minute verbrauchte Luft wurde graphisch registriert. Bringt man ein Kaninchen in diese Versuchsanordnung, so zeigt sich, daß sich die Atmung während 24 Stunden ändert, dergestalt, daß das zu Anfang des Versuches verbrauchte Luftvolumen pro Minute größer ist, als nach 6 Stunden des Versuchs. Dieser Unterschied wird durch den Nahrungsverbrauch des Tieres hervorgerufen. Anfangs bei gefülltem Magen sind die Stoffwechselvorgänge, also auch die Atmung, reger als gegen Ende des Versuches. Um dieser Schwierigkeit in der Beurteilung zu begegnen, wurden Hungertiere verwandt; diese zeigten über ca 20—30 Stunden nur geringe Schwankungen im Verbrauch der Menge der Atmungsluft.

[2]) Siehe Literaturangabe Nr. 7

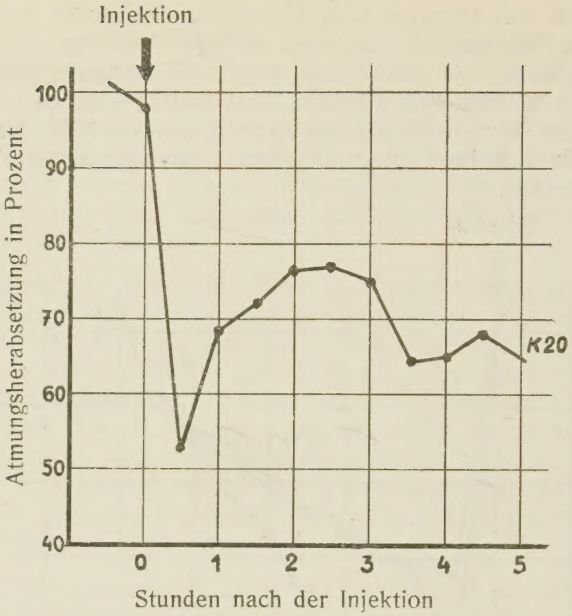
Versuche mit intravenösen Gaben von Dilaudid ergaben, daß Dosen von 0,05 mgr/kg Tier eine geringe Wirkung auf das Atemvolumen haben. Die Ausschläge sind aber so geringfügig, daß sie praktisch keine Bedeutung haben. Erst Gaben von 0,3 mgr/kg Tier bewirken eine Herabsetzung der Atmung von ca. 30% der normalen Atmung, die sich im Laufe von etwa 4 Stunden allmählich wieder zur Norm erholt.



(Atemherabsetzung beim Kaninchen durch intravenöse Gaben von Dilaudid in verschiedenen Dosen.
K 13 = 0,3 mgr/kg; K 21 = 0,8 mgr/kg; K 24 = 1 mgr/kg.)

Dosen von ca. 1,0 mgr/kg Tier bewirken eine Atmungsdämpfung von 60%, die etwa bis zur Wiedereinstellung der normalen Atmung ca. 6 Stunden benötigt.

Es gibt nun einige Tiere, bei denen trotz allem Zuwarten die durch Dilaudid geschädigte Atmung nicht mehr den Wert der Anfangsatmung erreicht. Nach der Injektion stellt sich zwar eine Besserung der Atmung ein, die aber nur bis auf 80% oder 90% der Anfangsatmung heraufgeht.



(Atemherabsetzung durch intravenöse Gabe von 0,7 mgr/kg Dilaudid.)

Dafür gibt es mehrere Erklärungen:

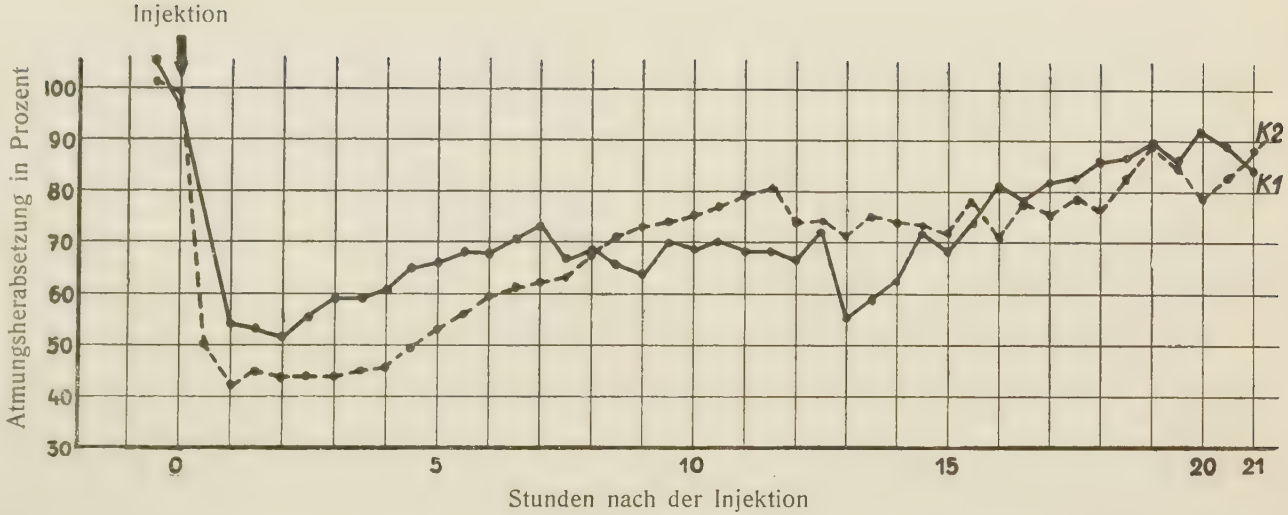
1. Die Atmungsmenge in der Ruhe ist nicht immer genau zu ermitteln, da sich das Tier, wenn es in dem Kasten festgesetzt wird, sträubt und unruhig wird. Später aber bei der Dilaudidwirkung besteht dieser Bewegungsdrang nicht mehr.
2. Eine geringe Herabsetzung der Atmung nach mehreren Stunden ist physiologisch, da die Muskulatur nicht mehr genügend gebraucht und durchblutet wird. Dadurch wird vielleicht die Atmung auch etwas beeinträchtigt, weil die Stoffwechselvorgänge nicht mehr so rege sind. Leider macht sich dieses erst immer gegen Ende des Versuchs bemerkbar, wenn es zu entscheiden gilt, ob noch eine Dilaudidwirkung vorliegt oder nicht.
3. Das Atemzentrum stellt sich durch die Dilaudidgabe auf ein anderes Niveau ein. Das Tier kann mit einem Minimum an Luft auskommen, da es keine Bewegungen macht. Der Kohlensäurespiegel des Blutes bleibt der gleiche, und das Atemzentrum erscheint dadurch fixiert oder erstarrt. Die Hypothese kann man durch folgenden Versuch stützen: Schädigt man die Atmung durch etwa 2,0 mgr/kg Tier Dilaudid intramuskulär, gibt dann 15 mgr/kg Tier Kardiazol, so kehrt die Atmung nicht mehr zur geschädigten zurück, sondern reguliert sich auf ein höheres Niveau ein. Dieses wird dann über Stunden beibehalten, ob-

wohl die Kardiazolwirkung nach einer halben bis einer Stunde erschöpft ist.

Um diesen Schwierigkeiten aus dem Wege zu gehen, wurden die Kaninchen mit Dilaudid-Durant injiziert und dann wurde nach einer Woche das gleiche Tier mit der gleichen Dosis wäßrigen Dilaudids behandelt. Die auf diese Weise gewonnenen Kurven, die die Atmungsherabsetzung zeigen, wurden in Prozent umgerechnet und verglichen. Die Umrechnung erfolgte nun so, daß die in einer halben Stunde verbrauchte Atmungsluft berechnet wurde, indem man 30 auf der Kurve angegebene Minuten-Volumina zusammenaddierte. Das Mittel der Atmung des Tieres in einer halben Stunde in der Ruhe wurde gleich 100 gesetzt und das Verhältnis der gedämpften Atmung errechnet. Die errechneten Werte wurden als Ordinatenwerte aufgefaßt und als Funktion der Zeit in einem Koordinatensystem eingetragen. Die so erhaltenen Kurven wurden übersichtlicher als die anfangs gewonnenen. Sie boten ferner den Vorteil, daß sie unmittelbar miteinander verglichen werden konnten, da ja die Atmungssenkung — wie oben angegeben — in Prozent errechnet war.

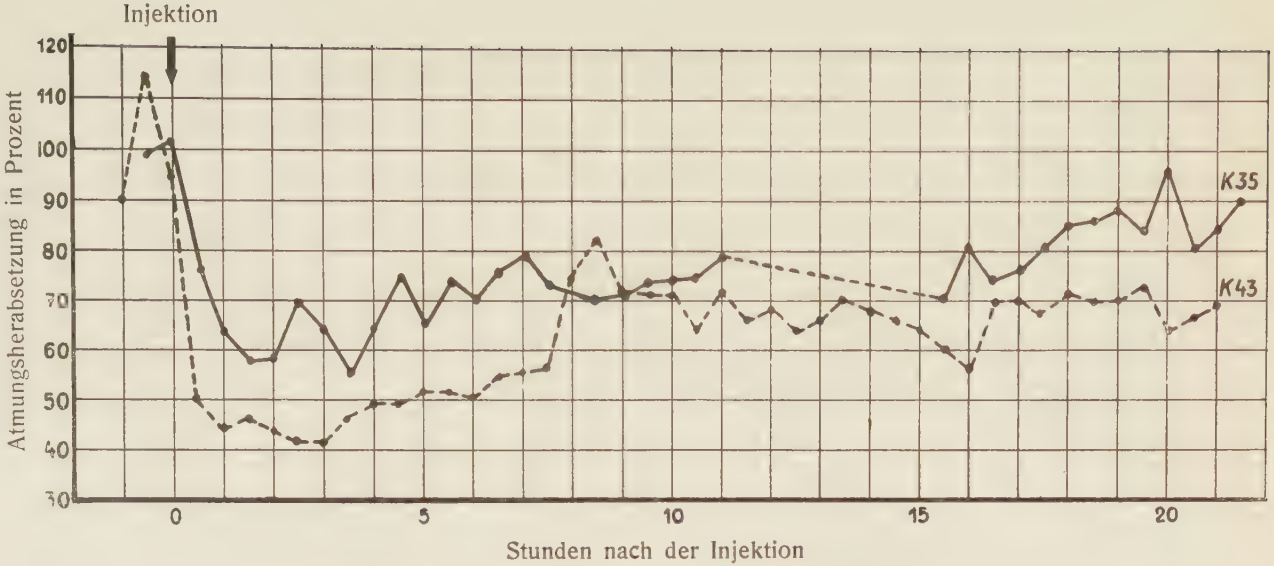
Der Vergleich der Dilaudid-Durantkurve zur entsprechenden, die mit wäßriger Dilaudid-Lösung gewonnen wurde, zeigt nun: (Siehe Kurve Seite 12)

1. daß die Dilaudid Durantwirkung genau so schnell eintritt, wie die gewöhnliche Dilaudidwirkung. Das ist eine Erscheinung, die man bei einer protrahierten Depotwirkung nicht erwartet. Vielmehr stellt man sich die Depotwirkung nach Klein doch so vor, daß die Resorption — wie auch schon zu Anfang beim Kampfer gesagt wurde — langsam vor sich geht, das Maximum der Wirkung später eintritt, länger bestehen bleibt und allmählich wieder abklingt.
2. Der Tiefpunkt der Atemsenkung durch Dilaudid-Durant ist bei einigen Tieren gleich dem, der durch wäßriges Dilaudid hervorgerufenen Atmungsdepression, bei einigen Tieren aber liegt er um etwa 10% höher.
3. Fast alle Dilaudid-Durant-Injektionen und die entsprechenden der wäßrigen Lösung sind in der Dauer der atemherabsetzenden Wirkung gleich, d. h. eine Depotwirkung liegt nicht vor.
   Wenn nun bei einigen Tieren nach 8—10 Stunden der Injektion die Atmung nur 70—80% der Normalatmung beträgt, so ist das trotzdem nicht als Depotwirkung aufzufassen, da bei der wäßrigen Lösung von Dilaudid die Atmung auch nur 70—80% der Normalatmung beträgt. Also besteht auch hier keine Zeitdifferenz.
   Die Gründe für die Atmungsherabsetzung nach so langer Injektionszeit wurden eingangs schon erörtert. (Siehe Kurve Seite 13.)



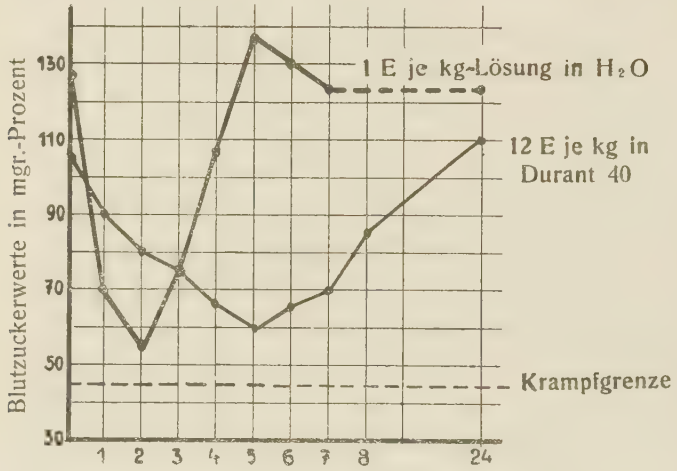
(Atmungsherabsetzung durch intramuskuläre Gaben von Dilaudid-Durant (K 1) und Dilaudid in H_2O (K 2).

Summenkurven von 6 Tieren. Mittlere Dosierung 1,5 mgr/kg.)



Atemherabsetzung durch intra-muskuläre Gaben von Dilaudid-Durant (K 35) und Dilaudid in wäßriger Lösung (K 43) bei gleicher Dosierung von 1,83 mgr/kg beim gleichen Tier.)

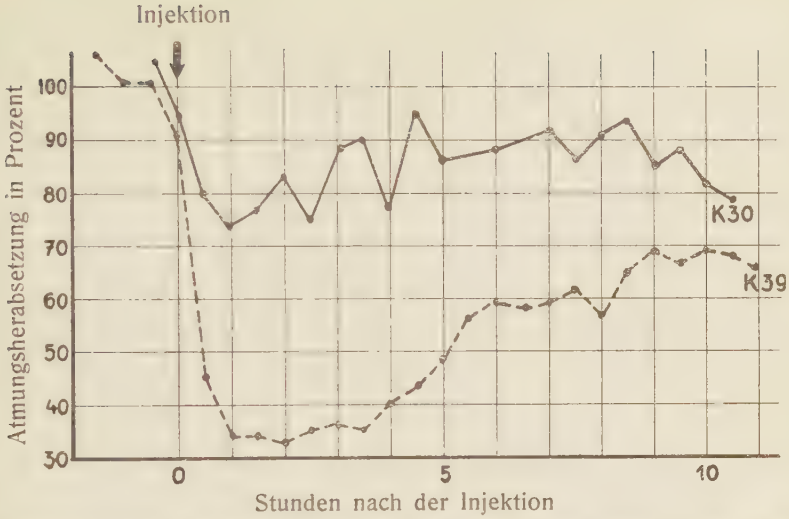
Da von Klein und Große Kurven über die Wirkung von Alkaloid-Duranten nicht veröffentlicht wurden, so möge es gestattet sein, eine Blutzuckerkurve zur Gegenüberstellung heranzuziehen, die die Depotwirkung von Insulin-Durant im Vergleich zu Insulin in wäßriger Lösung demonstriert. Diese von Klein und Große veröffentlichte Kurve ist geradezu eine Idealkurve.



(Blutzuckerkurven nach Durant-Insulin und Insulin in H_2O [nach Klein].)

Trotz der 12fach höheren Dosis von Insulin-Durant im Vergleich zu Insulin in wäßriger Lösung beobachtet man ein langsames Einsetzen der Wirkung, während die Vergleichskurve einen sofortigen Abfall der Blutzuckerwerte zeigte. Das Wirkungsmaximum des Insulin-Durants tritt erst nach 5 Stunden ein, während bei Insulin in H_2O die größte Wirkung schon nach 2 Stunden erreicht wird und nach 5 Stunden schon vollkommen abgeklungen ist. Das Insulin-Durant hat eine Gesamtwirkungszeit von 24 Stunden, gegenüber wäßriger Insulinlösung, die bereits nach 5 Stunden wirkungslos ist. Es besteht wohl kein Zweifel darüber, daß durch die Insulin-Durant-Kurve eine Depotwirkung veranschaulicht wird. Die Durant-Dilaudid-Kurven haben aber mit den Durant-Insulin-Kurven keine gemeinsamen Eigenschaften, so daß man von einer Depotwirkung bei Dilaudid-Durant nicht sprechen kann.

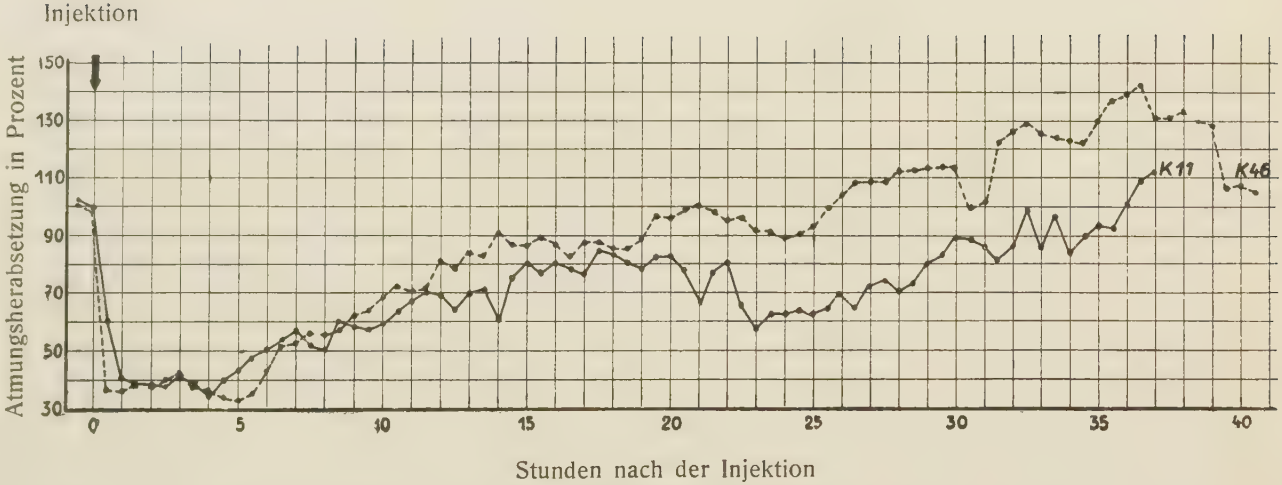
Aber nicht alle Kurven, die mit Dilaudid-Durant und Dilaudid in wäßriger Lösung hergestellt wurden, verlaufen vollkommen gleich. Einige wenige zeigen einen beträchtlichen Unterschied in der Atmungsdämpfung, die zugunsten von Dilaudid-Durant spricht, jedoch ist das bei den wenigsten Kurven der Fall.



(Atemherabsetzung beim Kaninchen durch i. m. Gaben von Dilaudid-Durant (K 30) und Dilaudid in H_2O (K 39) bei gleicher Dosierung (1,36 mgr/kg) beim gleichen Tier.)

Bei den Untersuchungen des Dilaudid-Durants wurden prinzipiell Dosierungen gewählt, die, wie Whrigt und Barbour gezeigt haben, eine annähernd proportionale Herabsetzung der Atmung hervorriefen, damit Änderungen in der Dosierung sich auch in der Atmungskurve noch anzeigten. Bei einem Versuch wurde einem Kaninchen 5,0 mgr/kg Tier Dilaudid-Durant appliziert. Es zeigte sich, daß die Atmung schlagartig im Verlauf von drei Minuten auf ca. 39% der Normalsatzung herabging und sich im Verlaufe von 20 Stunden bis auf 80—85% erholte.

Der Atmungsverlauf mit der wäßrigen Dilaudidlösung ist fast genau so. Nach 20 Stunden allerdings zeigt die Durant-Atmungskurve noch einmal einen Abfall der Atmung bis auf 55% der Anfangsatmung. Die Atmung verhält sich genau so, als sei eine neue Injektion erfolgt, d. h. sie braucht bis zur Herstellung der Normalatmung weitere 15 Stunden; somit braucht die Erholung des Atemzentrums bei Dilaudid-Durant eine Gesamtzeit von 37 Stunden, während die Erholung der Atmung bei der gleichen Dosis von wäßrigem Dilaudid beim gleichen Tier nur etwa 25½ Stunden benötigt. Somit ist hier eine länger anhaltende Wirkung von Dilaudid-Durant um ein Drittel der Zeit der normalen Wirkung vorhanden. Es kann aber — wenn man die Kurven vergleicht — von einer gleichmäßigen Depotwirkung nicht die Rede sein. Der rapide Abfall der Atmung



(Atemherabsetzung beim Kaninchen durch i. m. Gaben von Dilaudid-Durant (K 11) und Dilaudid in H_2O (K 46) bei gleicher Dosierung (5,07 mgr/kg Tier) beim gleichen Tier.)

zeigt an, daß eine Herabsetzung der Toxicität des Dilaudid-Durants nicht erreicht wird. Der zweite Abfall der Kurve nach 20 Stunden beweist deutlich, daß eine gleichmäßige Abgabe der wirkenden Substanz aus dem Depot nicht erfolgt. Das Einsetzen des zweiten Abfalles der Atmung ist ein Hinweis dafür, daß der Regulator nicht die Bedeutung hat, die die Forscher ihm zukommen ließen.

Nun ist dieses zwar nur ein Einzelfall. Versuche in dieser Richtung wurden nicht unternommen, weil die Versuchsdauer von 40 Stunden Zweifel über die Genauigkeit aufkommen ließen. Es ist unwahrscheinlich, daß ein Tier über so lange Zeit hinaus dasselbe Atmungsvolumen pro Minute beibehält wie zu Anfang des Versuchs. Die lange Nahrungskarenz führt zur Acidose und durch beide wird eine Atmungsänderung bedingt.

2. Schmerzreaktionsprüfung an Meerschweinchen.

Um die Depotwirkung des Dilaudid-Durants in der Dauer der schmerzherabsetzenden Wirkung zu kontrollieren, wurden Meerschweinchen nach der von F. Hildebrandt angegebenen Methode untersucht[3]). Die Tiere wurden zu beiden Seiten der Lendenwirbelsäule enthaart. Die freie Haut wurde mit einer Thermode gereizt, dann wurde abgewartet, bei welcher Temperatur und in welcher Zeit die Tiere Schmerzreaktionen zeigten. Die Verabreichung von Dilaudid-Durant erfolgte nach denselben Gesichtspunkten wie die Injektionen, die bei den Kaninchen vorgenommen wurden. Um auch bei der Schmerzreaktionsprüfung ein einwandfreies Ergebnis zu erhalten, wurden nach 1 bis 2 Tagen die gleichen Tiere mit der gleichen Dosierung wäßrigen Dilaudids geprüft.

Zu der Schmerzreaktionsprüfung ist Dilaudid besonders geeignet, da es verhältnismäßig geringe Gewöhnungserscheinungen macht[4]). Daher konnten die Versuche tagelang an denselben Tieren wiederholt werden, ohne daß dadurch eine größere Fehlerquelle entstanden wäre.

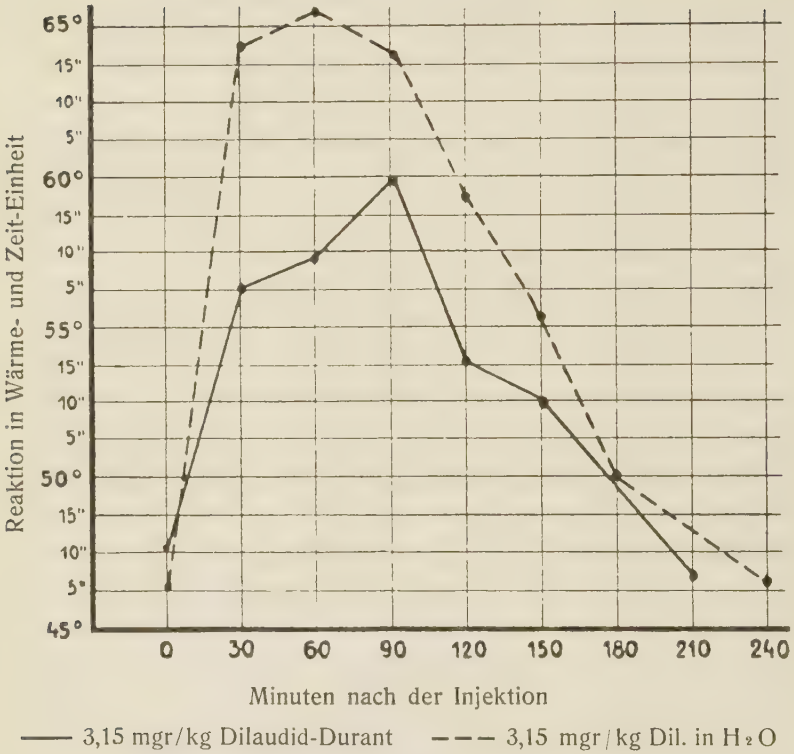
Bei Dilaudid-Durant ist derselbe rasche Eintritt der Wirkung wie bei Dilaudid in wäßriger Lösung festzustellen. Das Maximum der Wirkung liegt genau so wie bei der wäßrigen Lösung innerhalb der ersten Stunde. Dann klingt die Wirkung wieder rapid ab, um nach 3—4 Stunden gänzlich zu erlöschen.

Es kann also auch hier weder von einer protrahierten Resorption noch von einer Depotwirkung gesprochen werden.

---

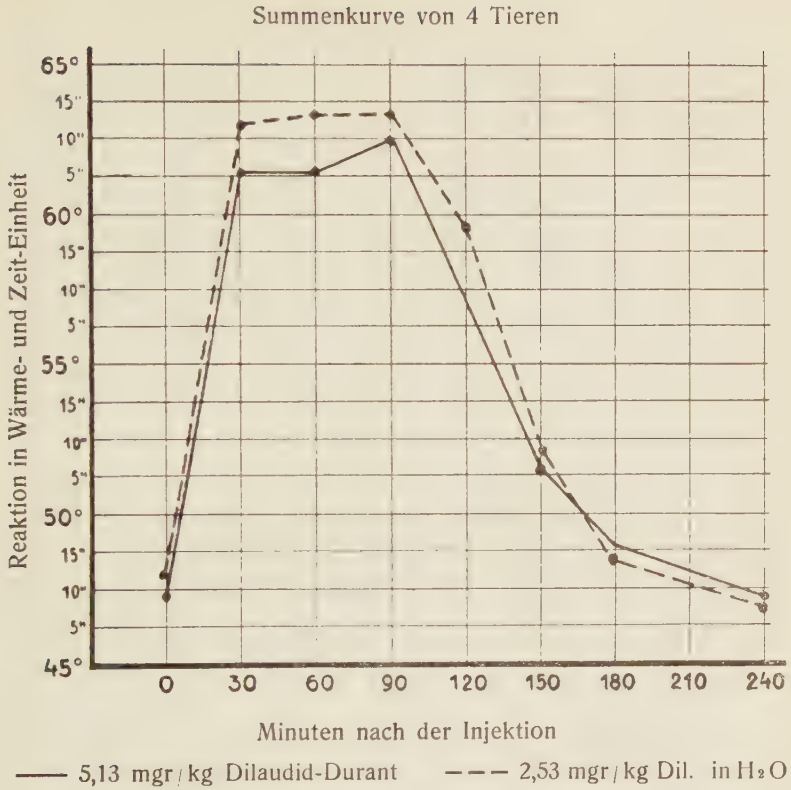
[3]) Siehe Literaturangabe Nr. 3.
[4]) Siehe Literaturangabe Nr. 4 und 5.

Summenkurve von 13 Tieren



Schmerzreaktionsprüfung an Meerschweinchen.

Das Einzige, was im Vergleich der gewonnenen Summenkurven auffällt, ist, daß die schmerzherabsetzende Wirkung bei Dilaudid-Durant geringer ist als bei der wäßrigen Vergleichslösung. Man müßte daher erwarten, daß die Dilaudid-Mengen, die anfangs in Reserve gehalten wurden, doch später zur Resorption gelangen und dadurch dann zur Verlängerung der Schmerzherabsetzung beitragen. Ein Blick auf die Kurve aber lehrt, daß dies nicht der Fall ist. Um dies in etwa zu klären, wurde die doppelte Dilaudid-Durant-Menge gegenüber der einfachen Dilaudid-Lösung in H_2O gegeben. Die Kurven sind in ihrem Verlauf fast gleich.



Schmerzreaktionsprüfung an Meerschweinchen.

Wäre eine Depotwirkung von Dilaudid-Durant vorhanden, so müßte diese Kurve dann weniger steil verlaufen und sich über längere Zeit erstrecken. Hier aber bringen die Kurven den gegenteiligen Beweis. Wo bleibt aber das nichtwirkende Dilaudid-Durant? Es besteht dabei die Wahrscheinlichkeit, daß geringe Mengen Dilaudid in der Depotmasse noch enthalten sind, daß diese aber nur so langsam und in so geringer Menge in die Zellgewebsflüssigkeit gelangen, daß ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Einwanderung und Abbau besteht, daß also kein Effekt mehr erzielt wird.

So beweist die Herabsetzung der Schmerzempfindung, daß ein wesentlicher Unterschied zwischen der Durant-Depot-Behandlung gegenüber wäßriger Lösung nicht besteht.

3. Toxicitätsbestimmung an der weißen Maus.

Um nun die Ergebnisse, die durch die Atmungsdepression und Schmerzreaktion gefunden wurden, noch zu erhärten, wurden vergleichende Toxicitätsbestimmungen an der weißen Maus vorgenommen.

Toxicität von Dilaudid in wäßriger Lösung i. m. Injektion

Dosis i. mgr/kg	Anzahl der Tiere	Resultat lebend	tot
50	3	3	—
60	3	3	—
70	4	4	—
80	5	2	3
100	7	3	4
125	3	—	3
130	1	—	1
150	3	—	3
180	1	—	1

Toxicität von Dilaudid-Durant i. m. Injektion

Dosis i. mgr/kg	Anzahl der Tiere	Resultat lebend	tot
25— 50	1	1	—
50— 75	—	—	—
75—100	3	2	1
100—125	2	1	1
125—150	4	3	1
150—175	6	2	4
175—200	8	5	3
200—225	4	1	3
225—250	4	1[5])	3
250—275	1	—	1
275 - 300	—	—	—
300—325	2	—	2
325—350	2	1[5])	1
350—375	1	—	1
375—400	2	—	2

Wie aus den vorstehenden Tabellen eindeutig hervorgeht, liegt die Dosis let. bei Dilaudid-Durant zwischen 90 und 200 mgr/kg Tier, während die Dosis let. bei wäßriger Dilaudid-Lösung bei 70—120 mgr/kg Tier liegt. Die Dilaudid-Durant-Injektion zeigt deutlich, daß eine größere Streuung des Präparates vorliegt als bei der wäßrigen Lösung. Diese Streuung wird zum Teil durch die Resorptionsverhältnisse bedingt, die bei der weißen Maus nicht gerade ideal sind, weil das Verhältnis der Muskulatur zur injizierten Durant-

[5]) Die Durantplombe liegt subcutan.

Masse recht ungünstig ist. Will es der Zufall, daß durch die verhältnismäßig dicke Injektionskanüle, mit der Durant verabreicht wird, größere Verletzungen wie Haematome usw. geschaffen werden, so kommt auch die Maus schon bei Dosen von 90 mgr/kg Tier ad exitum. Liegt die Injektionsmasse — wie durch Sektion öfters festgestellt — in der Schenkelbeuge des Tieres, oder sogar subcutan, so sind die Resorptionsbedingungen denkbar schlecht. Die Maus zeigt kaum Morphinwirkung und kommt auch nicht durch Dosen von 200 bis 400 mgr/kg Tier ad exitum.

Wenn auch sicher ein großer Teil der Streuwirkung des Dilaudid-Durants durch die Resorptionsbedingungen verursacht wird, so findet doch diese darin nicht die restlose Erklärung. Einige Kaninchenversuche, bei denen zunächst ohne erkennbare Ursache große Unterschiede in der atemherabsetzenden Wirkung bei der annähernd gleichen Dosierung von Dilaudid-Durant auftraten, mögen einen Hinweis zur Erklärung sein. Bei den Kaninchen ist die intramuskuläre Injektion wesentlich einfacher und sicherer auszuführen als bei der weißen Maus. Der Resorption des Durants darf in diesem Falle eine nicht allzu große Bedeutung beigemessen werden. Da aber der Unterschied trotzdem besteht, so ist es wahrscheinlich, daß die in jedem Falle unangenehme Streuwirkung eine Eigenschaft des Durants selbst ist. Die Dosis let. der recte ausgeführten intramuskulären Dilaudid-Durant-Injektion liegt bei ca. 200 mgr/kg Tier. Demnach ist die Toxicität des Dilaudid-Durant etwa gleich der Hälfte des wäßrig gelösten Dilaudids.

Nach Klein aber soll die Toxicität des Dilaudid-Durants 5 –10fach geringer sein, als die wäßrige Dilaudid-Lösung. Weitere Angaben über die Toxicitätsbestimmungen des Dilaudid-Durant wurden nicht gemacht. Da nun ein beträchtlicher Unterschied zwischen den von Klein und Große gewonnenen Ergebnissen und den eigenen besteht, so kann man nur annehmen, daß er zum Teil in der verschiedenen Art der Applikation begründet liegt. Während die Depots von Klein und Große nahezu alle s u b c u t a n verabfolgt wurden, wurde die Depotbehandlung mit Dilaudid-Durant ausnahmslos mit der i n t r a m u s k u l ä r e n Injektion durchgeführt.

Um jedoch in etwa die bestehenden Unterschiede zu klären, wurden die Toxicitätsbestimmungen von Dicodid-Durant und Dicodid in wäßriger Lösung, die von Klein und Große an Meerschweinchen vorgenommen wurden, wiederholt. Die Versuche und die gewonnenen Ergebnisse wurden von den Forschern in „Theoretische und praktische Erfahrungen mit parenteralen Depots" ausführlich angegeben. Danach soll die Dosis let. von Dicodid-Durant, subcutan injiziert, 7,5mal höher liegen als die Dosis let. der entsprechenden wäßrigen Lösung.

Die Toxicitätskontrollversuche wurden nun nicht an Meerschweinchen, sondern an der weißen Maus vorgenommen und die Verabreichung erfolgte nicht subcutan, sondern intramuskulär.

Toxicität von Dicodid bitartaric. in wäßriger Lösung i. m. Injektion

Dosis i. mgr/kg	Anzahl der Tiere	Resultat lebend	tot
90	2	2	—
100	2	2	—
110	2	2	—
120	2	2	—
130	2	2	—
140	2	2	—
150	9	6	3
160	6	6	—
170	5	—	5
180	3	—	3
190	3	—	3
200	2	—	2

Toxicität von Dicodid bitartaric. in Durantform i. m. Injektion

Dosis i. mgr/kg	Anzahl der Tiere	Resultat lebend	tot
50— 75	1	1	—
75—100	1	1	—
100—125	3	3	—
125—150	3	3	—
150—175	3	3	—
175—200	3	3	—
200—225	4	3	1
225—250	2	—	2
250—275	3	1	2
275—300	5	—	5
300—325	2	1	1
325—350	1	—	1
350—375	—	—	—
375—400	1	—	1
400—425	1	—	1
425—450	—	—	—
450—475	2	—	2

Dabei ergab sich, wie die Tabelle deutlich veranschaulicht, ein Unterschied zwischen Dicodid-Durant und Dicodid in wäßriger Lösung von nur 1,75:1 zugunsten von Dicodid-Durant.

Es liegt nun sehr nahe, den Unterschied zwischen den von Klein und Große veröffentlichten Ergebnissen und den gewonnenen durch die verschiedene Art der Injektion zu erklären. Um festzustellen, inwieweit die subcutane Injektion eine Steigerung der Dosis gegenüber der intramuskulären Verabfolgung zuläßt, wurden die Toxicitätsbestimmungen an der weißen Maus auch noch durch die subcutane Verabreichung von Dicodid-Durant vorgenommen.

Toxicität von Dicodid bitartaric. in Durantform. Subcutane Injektion!

Dosis i. mgr/kg	Anzahl der Tiere	Resultat lebend	tot
125—150	2	2	—
150—175	2	2	—
175—200	3	2	1
200—225	3	3	—
225—250	5	4	1
250—275	5	3	2
275—300	4	2	2
300—325	3	2	1
325—350	1	1	—
350—375	1	—	1
375—400	1	—	1
400—425	1	—	1
425—450	2	—	2
450—475	1	—	1
475—500	1	—	1
500—525	—	—	—
525—550	2	—	2
550—575	2	—	2
700	1	—	1
775	1	—	1
1030	1	—	1
1280	1	—	1

Die Dosis let der subcutanen Injektion liegt bei etwa 270 mgr/kg Tier, während die Dosis let. der intramuskulären Injektion bei 252 mgr/kg Tier liegt. Die Herabsetzung der Toxicität durch die Art der Injektion verdient also kaum berücksichtigt zu werden.

Es könnte nun wie ein Widerspruch klingen, wenn bei der Toxicitätsbestimmung des Dilaudid-Durant gesagt wurde, daß ein beträchtlicher Unterschied bei Anwendung der subcutanen und intramuskulären Injektion besteht, und wenn bei der Dicodid-Durant-Toxicitätsbestimmung dieser Unterschied bestritten wird. Die Erklärung kann man finden, wenn man die verschiedenen Konzentrationen der Durant-Präparate berücksichtigt, während bei Dilaudid-Durant 1 ccm Masse 30 mgr Dilaudid trägt, so ist bei Dicodid-Durant auf 1 ccm Masse 150 mgr Dicodid verteilt. Die Konzentration von Dicodid ist 5mal größer. Würde man einer Maus von 20 gr 400 mgr/kg Tier Dilaudid in Durant-Form verabfolgen, so müßte man 240 mgr von der Masse injizieren, im gleichen Fall bei Dicodid-Durant nur 48 mgr Masse.

Das würde also heißen, daß 8 mgr wirkende Substanz in dem einen Fall in 40 mgr Masse, in dem anderen Falle in 232 mgr Masse verschlossen wäre. Es ist daher wahrscheinlich, daß die verschiedene Konzentration der Durant-Präparate untereinander z. T. die verschiedene Wirkung bedingen.

Erörterung.

Wenn man die Ergebnisse, die durch Vergleich von Dilaudid-Durant und Dilaudid in wäßriger Lösung gewonnen wurden, betrachtet, so muß man feststellen, daß geringe Unterschiede sowohl bei der Atmungsherabsetzung wie bei der Schmerzreaktionsprüfung als auch bei den Toxicitätsbestimmungen bestehen.

Die Summenkurven der Atmungsdämpfung zeigen, daß die Dosis von 1,52 mgr/kg Dilaudid-Durant die Atmung auf 52% der Anfangsatmung herabsetzt, während die gleiche Dosis Dilaudid in wäßriger Lösung die Atmung bis auf 42% der Normalatmung zu dämpfen vermag. Wollte man mit Dilaudid-Durant die gleiche Herabsetzung der Atmung erzielen wie mit Dilaudid in H_2O, so müßte man die Dosis steigern. Daß dies erreicht werden kann, zeigen in anschaulicher Weise die Kurven, die mit intravenösen Dilaudidinjektionen gewonnen wurden. Eine Dosis von 0,3 mgr/kg Dilaudid in wäßriger Lösung erzielte eine Atmungsdepression bis auf 68% der Normalatmung, und eine Dosis von 1,0 mgr/kg eine Dämpfung der Atmung bis auf 41% der Anfangsatmung. Somit erreichte eine Änderung der Dosis um 0,7 mgr/kg einen Unterschied von 27% in der Atmungsherabsetzung. Aus alledem ergibt sich, daß die Wirkung des Dilaudid-Durants im Vergleich zum Dilaudid in wäßriger Lösung bei der Atemherabsetzung in einem gewissen Verhältnis steht, so, daß etwa die doppelte Dosis Dilaudid-Durant die gleiche Wirkung hervorruft, wie die einfache Menge wäßrigen Dilaudids.

Die Schmerzherabsetzung durch Dilaudid-Durant im Vergleich mit Dilaudid in H_2O bestätigt das obige Ergebnis. Auch hier wird die gleiche Wirkung nur dann erreicht, wenn man die Dosis des Dilaudid-Durants doppelt so hoch wählt, wie die Dosis des in Wasser gelösten Medikaments. Der doppelten Menge Dilaudid in Durantform müßte eine zeitliche Verlängerung der Wirkung gegenüber Dilaudid in H_2O entsprechen. Da dies aber nicht der Fall ist, so darf man hier nicht von einer Depotwirkung, sondern von einem Wirkungsverlust des Medikaments im Organismus sprechen.

Die Toxicitätsbestimmungen haben ergeben, daß die Verträglichkeit des Dilaudid-Durants um die Hälfte heraufgesetzt wurde, oder aber, daß das Dilaudid in Durantform in der doppelten Dosis den Effekt hervorruft, wie die einfache Dosis Dilaudid in wäßriger Lösung.

Nun ist noch die Aufmerksamkeit bei der Durantbehandlung auf die Resorption der Durantmasse selbst zu richten. Ein Tier, das, nachdem es 3 Tage zuvor mit Durant behandelt worden war, wegen einer Wirbelfraktur getötet werden mußte, zeigte in seiner Muskulatur noch die Substanz der Durantmasse. Histologische Schnitte, die im Pathologischen Institut der Universität unter Leitung von Herrn Prof. Schopper angefertigt wurden, bewiesen einwandfrei das Vorhandensein der Grundsubstanz des Präparates.

Die Durant-Masse wird also langsamer vom Organismus aufgenommen als das Medikament, welches sie trägt. Dadurch wird bei oft wiederholter Injektion die Muskulatur mit Ölen, Fetten, Lipoiden usw. angereichert, die zum wenigsten eine lymphcytäre Infiltration bedingen.

Ob nun die Durante anderer Medikamente sich in bezug auf die Depotwirkung genau so verhalten wie Dilaudid-Durant, kann so ohne weiteres nicht entschieden werden. Es könnte die Möglichkeit bestehen, daß bei einem anderen Präparat auch andere Verhältnisse vorliegen.

Zusammenfassung.

Abschließend muß die Feststellung gemacht werden, daß alle Versuche, die Atemdämpfung, die Schmerzherabsetzung und die Toxicitätsbestimmungen recht eindeutig zeigen, daß, um die gleiche Wirkung zu erreichen, die doppelte Dosis Dilaudid in Durantform angewendet werden muß als in wäßriger Lösung. Eine dem Verhältnis der Dosen entsprechende Depotwirkung konnte im Tierexperiment nicht beobachtet werden.

Zum Schlusse meiner Arbeit danke ich Herrn Professor Dr. F. Hildebrandt für die Überlassung des Themas, sowie für seine Anregungen.

Ferner danke ich Herrn Dr. H. Mügge für die freundliche Anleitung.

Gießen, im März 1937.

Literaturverzeichnis.

1. Klein u. Große:
   Theoretische und praktische Ergebnisse mit parenteralen Depots. (Aus dem Biologischen Laboratorium der I. G. Farbenindustrie Ludwigshafen a. Rh., Werk Oppau. Eingegangen am 11. März 1936.)
2. K. Werner:
   Abbau von parenteralen Depots. Aus: Bruns Beiträge zur klinischen Chirurgie Band 133, 1936.)
3. F. Hildebrandt:
   Die Prüfung der Analgetica im Tierexperiment mittels einer neuen Methode. (Aus Naunyn-Schmiedenberg's Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Jahrgang 1934, Band 174, Heft 3 u. 4.)
4. R. Gottlieb:
   Vergleichende Messung über die Gewöhnung des Atemzentrums an Morphin, Dicodid und Dilaudid. (Aus der Münchener Med. Wochenschrift 1925, Heft 596.)
5. Rudolf Schoen:
   Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Morphin und Dilaudid auf das Zentralnervensystem von Kaninchen und über den Eintritt von Gewöhnung. (Aus dem Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Jahrgang 1929, Band 146, Heft 1/2.)
6. Charles I. Wright and Fleming A. Barbour:
   The effect of Morphine, Dihydromorphine, Dihydromorphinone (Dilaudid) and Dihydrocodinone (Dicodid) on the respiratory activity of the rabbit. (Aus: The journal of Pharmacology and experimental Therapeutics. J. 1935, Volume 53, P. 34.)
7. Hermann Rein, Göttingen:
   Ein Gaswechselschreiber. Versuche zur fortlaufenden Registrierung des respiratorischen Gaswechsels an Mensch und Tier. (Aus Naunyn-Schmiedenberg's Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Jahrgang 33, Band 171, Seite 363.)

Lebenslauf.

Als Sohn des Schriftsetzers Wilhelm Strack und seiner Ehefrau Julie geb. Mades wurde ich am 22. Dezember 1911 zu Siegen geboren. Nach vollendetem 6. Lebensjahre besuchte ich die evgl. Häuslingschule (Volksschule) in Siegen, aus der ich Ostern 1926 aus der 1. Abtlg. der 1. Klasse entlassen wurde.

Nach Verlassen der Volksschule trat ich mit dem 14. Jahr in die Untertertia der Jung-Stilling-Schule (Deutsche Oberschule in Aufbauform) in Hilchenbach i. Westf. ein und erhielt nach 6 Jahren das Zeugnis der Reife.

Im Mai 1932 bezog ich die Hessische Ludwigs-Universität in Gießen. Bereits nach 2 Semestern erledigte ich den naturwissenschaftlichen Teil des Physikums, dem nach weiteren 3 Semestern der anatomisch-physiologische Teil des Physikums folgte. Nachdem ich 11 Semester Medizin studiert hatte — davon sämtliche 11 Semester in Gießen — legte ich im Herbst 1937 vor dem ärztlichen Prüfungsausschuß in Gießen das medizinische Staatsexamen ab.

Mein Praktikantenjahr begann am 29. 11. 37 in der Medizinischen Poliklinik Gießen bei Herrn Prof. Haas; es wurde am 1. 2. 38 im Stadtkrankenhaus Siegen unter der Leitung von Herrn Prof. Kehl fortgesetzt.